

COPI. US 5,004,811

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)特許公報 (B2)

(11)特許出願公告番号

特公平7-53733

(24) (44)公告日 平成7年(1995)6月7日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/22		7019-4C		
A 6 1 K 31/40	ADU	9454-4C		
49/00	AGZ	Z		

請求項の数30(全22頁)

(21)出願番号	特願昭63-327367	(71)出願人	99999999 日本石油化学株式会社 東京都千代田区内幸町1丁目3番1号
(22)出願日	昭和63年(1988)12月24日	(72)発明者	ジェリー チャールス ボマー アメリカ合衆国 ユタ州 オグデン、ボックス 516、ルーラル ルート #2
(65)公開番号	特開平1-294678	(72)発明者	ブルース フランクリン パーナム アメリカ合衆国 ユタ州 ローガン、127 ウエスト 900 ノース
(43)公開日	平成1年(1989)11月28日	(74)代理人	弁理士 前島 肇
(31)優先権主張番号	1 3 7, 7 5 0		
(32)優先日	1987年12月24日		
(33)優先権主張国	米国 (U.S.)		
			審査官 佐野 整博
			(56)参考文献 特開 昭61-83186 (JP, A) 特開 昭61-129163 (JP, A) 特開 昭62-5985 (JP, A) 特開 昭62-5986 (JP, A)

(54)【発明の名称】 新規なテトラビロール化合物およびそれを含む医薬用組成物

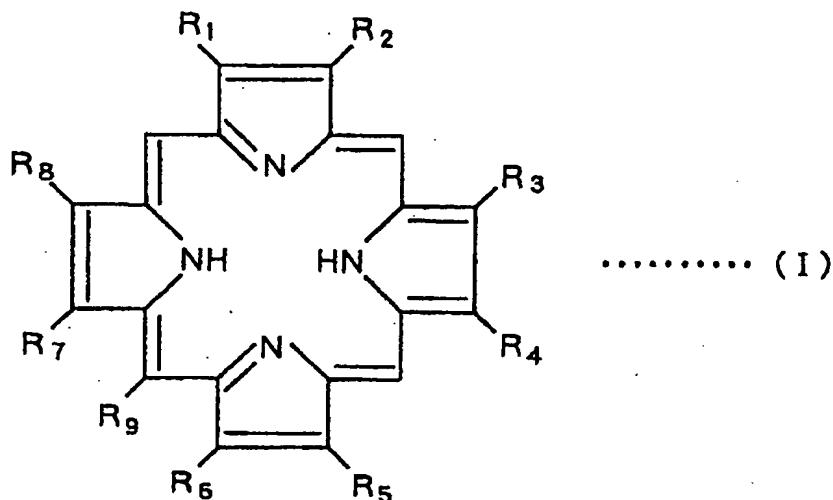
1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式Iで表わされるカルボキシ含有テトラビロール化合物の、下記式IIで表わされる含窒素化合物

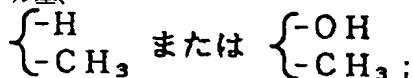
2

による蛍光性モノー、ジー、トリーまたはテトラー誘導体あるいはそれらの塩：



前記誘導体における結合は、含窒素化合物の窒素含有基とテトラピロールのカルボキシ含有置換基との間に形成され、かつ、

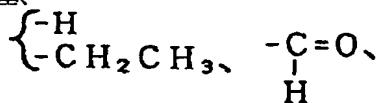
R₁はメチル基、



R₂は水素原子、ビニル基、エチル基、

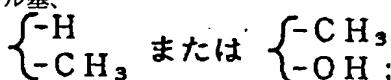
$$\begin{cases} -CH_2CH_3 \\ | \\ OH \end{cases}$$

アセチル基、



$-CH_2CH_2CO_2H$ または $=CHCHO$ ；

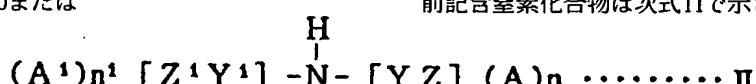
R₃はメチル基、



R₄は水素原子、ビニル基、エチル基、

$$\begin{cases} -CH_2CH_3 \\ | \\ OH \end{cases}$$

$-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $=CHCHO$ または



n^1 および n はそれぞれ0、1または2であり、かつ $(n^1 + n = 2)$ であり；

かつ、前記化合物は少なくとも1つの $COOH$ または SO_3H を含み、各 A^1 および A は同一あるいは異なるもので、 COO^-H 、 SO_3^-H または OH^- の群から選ばれたものであり、かつ n^1 または n が0の場合は $(A^1)^{n^1}$ または $(A)^n$ は水素原子

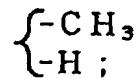
R₅はメチル基：

20 R₆は水素原子、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R$ または $-CO_2H$ ；

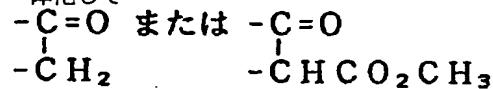
R₇は $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R$ または

$$\begin{cases} -CH_2CH_2CO_2H \\ | \\ -H \end{cases};$$

R₈はメチル基または



30 R₉は水素原子、 $-COOH$ 、 $-CH_2COOH$ またはメチル基であり；かつR₁、R₂、R₃、R₄、R₇およびR₈が2つの置換基あるいは同一の炭素に結合した2価の基である場合には、結合しているピロール環はジヒドロピロールであり；Rは低級アルキルまたはベンジルであり；あるいはR₆とR₉が一体化して



であり、かつR₁からR₉の少なくとも1つは遊離カルボキシル基であり；

前記含窒素化合物は次式IIで示され：

であり；

Z¹およびZはそれぞれ0～5の炭素原子を主鎖に含む炭素数8までのアルキレン鎖であり；

Y¹およびYはそれぞれ0～5の炭素原子を主鎖に含む炭素数8までのアルキレン鎖であり、ただしA¹およびAの両方が SO_3^-H 以外のものであるときはY¹およびYの1つが

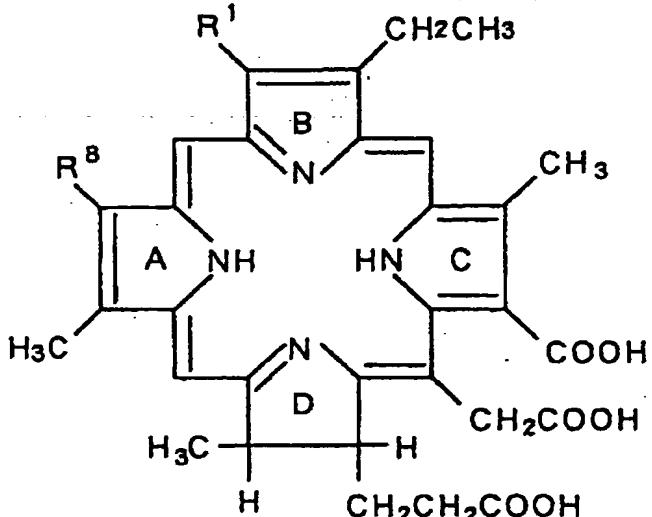
主鎖に少なくとも1つの炭素原子を含み；または Y^1Z^1 または YZ は、それぞれ5~10の環状炭素原子および約16迄の全炭素原子からなるシクロアルキル基を形成し；

さらに $[Y^1Z^1]$ の炭素数が0であり n^1 が0のとき、または $[YZ]$ の炭素数が0であり n が0のときは、分子内に SO_3H を含む。

【請求項2】前記テトラピロールがポルフィリンである請求項1記載の化合物。

【請求項3】前記テトラピロールがバクテリオクロリンである請求項1記載の化合物。

【請求項4】前記テトラピロールがクロリンである請求項1記載の化合物。



かつ、 R^1 はメチル基またはホルミル基であり、 R^8 は水素原子、ビニル基、エチル基、アセチル基またはホルミル基であり、また R^1 が結合する炭素原子およびそれに二重結合で結合した炭素原子のそれぞれに水素原子がさらに結合して両炭素原子間で単結合を形成するものを含む請求項4記載の化合物。

【請求項9】前記クロリンがクロリン e_6 である請求項8記載の化合物。

【請求項10】前記クロリンがメソクロリン e_6 である請求項8記載の化合物。

【請求項11】前記クロリンが2-デスピニルクロリン e_6 である請求項8記載の化合物。

【請求項12】前記クロリンが2-アセチルクロリン e_6 である請求項8記載の化合物。

【請求項13】前記クロリンが2-ホルミルクロリン e_6 である請求項8記載の化合物。

【請求項14】前記クロリンがロディン g_7 である請求項8記載の化合物。

【請求項15】前記 n^1 が0であり、 n が2である請求項1記載の化合物。

【請求項16】前記 n^1 が1であり、 n が1である請求項

【請求項5】前記バクテリオクロリンがバクテリオクロリン e_4 、バクテリオイソクロリン e_4 、バクテリオフェオホーバイドまたはバクテリオクロリン e_6 である請求項3記載の化合物。

【請求項6】前記ポルフィリンがメソポルフィリンIX、プロトポルフィリンIX、ジューテロポルフィリンIX、コプロポルフィリンIIIまたはヘマトポルフィリンIXである請求項2記載の化合物。

【請求項7】前記クロリンがトランスメソクロリンIX、クロリン e_4 、メソクロリン e_4 、イソクロリン e_4 、ピロフェオホーバイド a 、フェオホーバイド a またはプロトポルフィリンIXである請求項4記載の化合物。

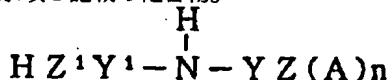
【請求項8】前記クロリンは下記の式で表わされ、

CH₂CH₃

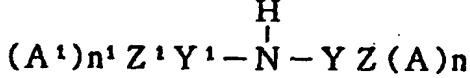
30 1記載の化合物。

【請求項17】前記 Z^1Y^1 および YZ が、それぞれ1~3の炭素原子を有する請求項1記載の化合物。

【請求項18】前記窒素化合物は下記の式で表わされ、 n は2; Z^1Y^1 および YZ はそれぞれ1~5の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、AはそれぞれOH、 SO_3H または CO_2H であり、かつ、少なくとも1つのAは SO_3H または CO_2H である請求項1記載の化合物。



【請求項19】前記窒素化合物は下記の式で表わされ、 n^1 は1; n は1; Z^1Y^1 および YZ はそれぞれ1~5の炭素原子を有するアルキレン鎖であり; Aおよび A^1 はそれぞれOH、 SO_3H または CO_2H であり、かつAおよび A^1 の少なくとも1つは SO_3H または CO_2H である請求項1記載の化合物。

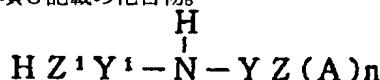


【請求項20】前記窒素化合物は下記の式で表わされ、 n は2; YおよびZはそれぞれ主鎖に1~5の炭素原子を

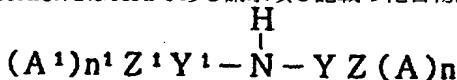
有するアルキレン鎖であり；あるいはYおよびZは共に5～10の炭素原子を有するシクロアルキルを形成し；AはそれぞれOH、SO₃HまたはCO₂Hであり、かつ少なくとも1つのAはSO₃Hである請求項1記載の化合物。

H₂N-YZ(A)_n

【請求項21】前記窒素化合物は下記の式で表わされ、nは2;Z¹Y¹およびYZはそれぞれ1～5の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、AはそれぞれOH、SO₃HまたはCO₂Hであり、かつ少なくとも1つのAはSO₃HまたはCO₂Hである請求項8記載の化合物。



【請求項22】前記窒素化合物は下記の式で表わされ、n¹は1;n¹は1;Z¹Y¹およびYZはそれぞれ1～5の炭素原子を有するアルキレン鎖であり；AおよびA¹はそれぞれOH、SO₃HまたはCO₂Hであり、かつAおよびA¹の少なくとも1つはSO₃HまたはCO₂Hである請求項8記載の化合物。



【請求項23】前記窒素化合物は下記の式で表わされ、nは2;YおよびZはそれぞれ主鎖に1～5の炭素原子を有するアルキレン鎖であり；あるいはYおよびZは共に5～10の炭素原子を有するシクロアルキル化合物を形成し；AはそれぞれOH、SO₃HまたはCO₂Hであり、かつ少なくとも1つのAはSO₃Hである請求項8記載の化合物。

H₂N-YZ(A)_n

【請求項24】前記蛍光性化合物はモノーN-メチル-DL-アスパルチルクロリン_{es}である請求項1記載の化合物。

【請求項25】前記蛍光性化合物はイミノジ酢酸クロリン_{es}である請求項1記載の化合物。

【請求項26】前記蛍光性化合物はイミノジプロピオン酸クロリン_{es}である請求項1記載の化合物。

【請求項27】前記蛍光性化合物はモノーN-メチル-L-セリニルクロリン_{es}である請求項1記載の化合物。

【請求項28】前記蛍光性化合物はα-スルホ-β-アラニルクロリン_{es}である請求項1記載の化合物。

【請求項29】前記蛍光性化合物はモノーN-メチル-L-グルタミルクロリン_{es}である請求項1記載の化合物。

【請求項30】請求項1から29のいずれかに記載の化合物および医薬用担体を含有する腫瘍を診断および/または治療するための医薬用組成物。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】

本発明は、光線診断および光線治療、特に人間または動物の腫瘍および癌組織の診断および治療に有用な新規な化合物に関するものである。

【従来の技術およびその課題】

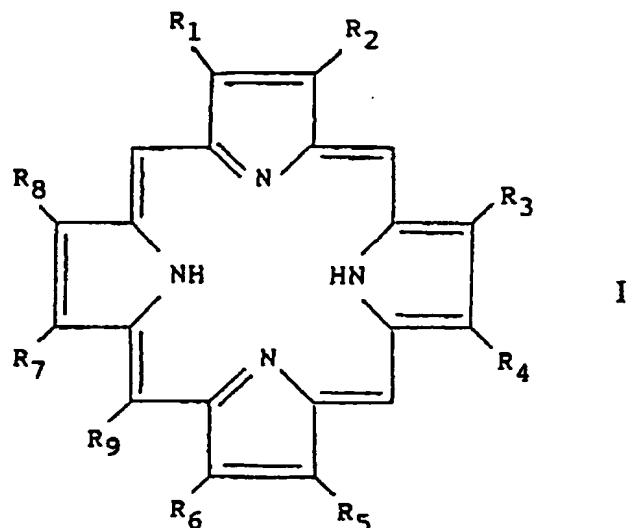
ヘマトポルフィリン誘導体を投与した後に、波長範囲626～636ナノメートルの強い光線を人体内の腫瘍および癌組織に照射して、癌細胞を減少させ、ときには殺滅することが知られている（PCT公表明細書第W083/00811号を参照）。また、ポルフィリン、特にプロトポルフィリンのナトリウム塩は細胞の正常機能を維持または増進させ、悪性腫瘍の発生、成長、転移および再発を防止するのに有用であることが知られている。特開昭51-125737号には、腫瘍抑制剤としてポルフィリンを使用することが記載されており、エチオポルフィリン、メソポルフィリン、プロトポルフィリン、ジューテロポルフィリン、ヘマトポルフィリン、コプロポルフィリンおよびウロポルフィリンなどを例示している。

20 テトラヘドロンレターズ（Tetrahedron Letters）23号、1978年、2017～2020頁には、主としてマリン・エクロイド・バチルス・ビリディス（marine echuroid B. viridis）の体壁部を抽出することによって得られた顔料ボネリン（bone lin）のアミノモノカルボン酸付加物について記載されている。これらの付加物の構造は、ボネリンの遊離カルボキシル基の何れかとアミノモノカルボン酸とから生成したアミドであると推測される。この付加物を加水分解すると、バリン、イソロイシン、ロイシンおよびアロイソロイシンの混合物を生成する。この文献には、これらのアミノ酸付加物の用途については何も記載されていない。

動物体内においてテトラピロールが強い感光性を有することはよく知られており、多数の文献に記載されている。例えば、J. Intr. Sci. Vitaminol. 27巻、521～527頁、1981年；アグリカルチュラル・アンド・バイオロジカル・ケミストリー（Agric. Bio. Chem.）, 46 (9), 2183～2193頁、1982年；ケミカル・アブストラクト（Chem. Abst.）, 98巻、276頁、1983年および88巻、69764頁、1928年などがある。

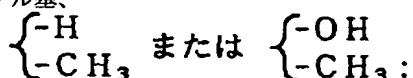
30 [課題を解決するための手段]

本発明は、次式Iで表わされるカルボキシ含有テトラピロール化合物の、下記式IIで表わされる含窒素化合物による蛍光性モノー、ジー、トリーまたはテトラー誘導体あるいはそれらの塩に関するものであり、

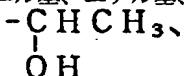


前記誘導体における結合は、含窒素化合物の窒素含有基とテトラピロールのカルボキシ含有置換基との間に形成され、かつ、

R₁はメチル基、



R₂は水素原子、ビニル基、エチル基、

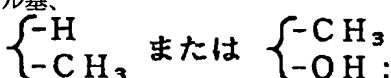


アセチル基、

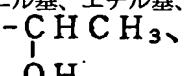


-CH₂CH₂CO₂Hまたは=CHCHO；

R₃はメチル基、



R₄は水素原子、ビニル基、エチル基、

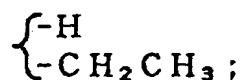


-CH₂CH₂CO₂H、=CHCHOまたは



n¹およびnはそれぞれ0、1または2であり、かつ(n¹+n=2)であり；

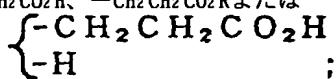
かつ、前記化合物は少なくとも1つのCOOHまたはSO₃Hを含み、各A¹およびAは同一あるいは異なるもので、COOH、SO₃HまたはOHの群から選ばれたものであり、かつn¹



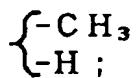
20 R₅はメチル基；

R₆は水素原子、-CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂Rまたは-CO₂H；

R₇は-CH₂CH₂CO₂H、-CH₂CH₂CO₂Rまたは

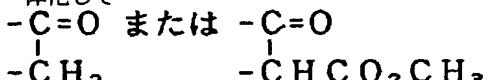


R₈はメチル基または



R₉は水素原子、-COOH、-CH₂COOHまたはメチル基であり；かつR₁、R₂、R₃、R₄、R₇およびR₈が2つの置換基あるいは同一の炭素に結合した2価の基である場合には、結合しているピロール環はジヒドロピロールであり；

Rは低級アルキルまたはベンジルであり；あるいはR₆とR₉が一体化して



40 であり、かつR₁からR₉の少なくとも1つは遊離カルボキシル基であり；

前記含窒素化合物は次式IIで示され：

またはnが0の場合は(A¹)ⁿまたは(A)nは水素原子であり；

Z¹およびZはそれぞれ0～5の炭素原子を主鎖に含む炭素数8までのアルキレン鎖であり；

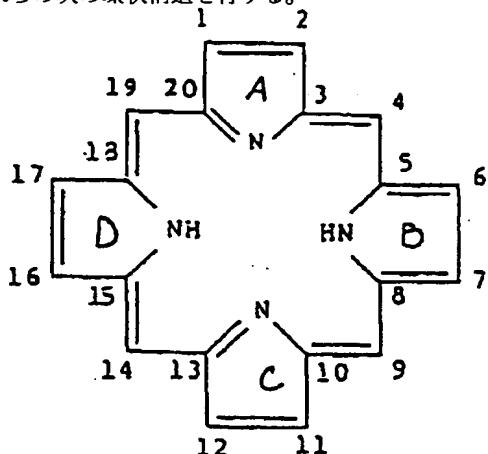
50 Y¹およびYはそれぞれ0～5の炭素原子を主鎖に含む炭

素数8までのアルケン鎖であり、ただしA¹およびAの両方がSO₃H以外のものであるときはY¹およびYの1つが主鎖に少なくとも1つの炭素原子を含み；またはY¹Z¹またはYZは、それぞれ5～10の環状炭素原子および約16迄の全炭素原子からなるシクロアルキル基を形成し；

さらに[Y¹Z¹]の炭素数が0でありn¹が0のとき、または[YZ]の炭素数が0でありnが0のときは、分子内にSO₃Hを含む。

上記化合物は、動物の腫瘍および癌組織の光線診断および光線治療に有用である。

本発明の生成物は、自然界に存在するテトラピロールから種々の方法で得られる環式のテトラピロールを含む。これらの次の環状構造を有する。



上記式において、分子の各位置は1～20の番号で示され、各環はA、B、CおよびDによって示されており、これらの環には上記環構造のペルヒドロ、例えばジヒドロおよびテトラヒドロ誘導体、例えば、1つ以上の二重結合を除いた化合物も含まれる。この環状構造には4つのピロール環が存在し、ピロール環はその環の α 位置でメチン基、即ち、-CH=によって結合している。本発明の化合物は、この明細書において便宜的にテトラピロールの誘導体として表すが、「テトラピロール」という用語は、上記の特徴的な環状構造を有する化合物、それに対応するペルヒドロ誘導体を包含する。本発明において用いるテトラピロールは、全て天然のテトラピロールから、種々の手段および種々の変法により誘導される。天然テトラピロールは、共通の原型のウロポルフィリノーゲンIIIとして、架橋位置で還元したヘキサヒドロポルフィリンを含む。例えば、プロトポルフィリンIXあるいはプロトポルフィリノーゲンIXの合成あるいは合成誘導体または生成物はよく知られている。

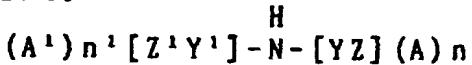
[例えば、ポルフィリンズ・アンド・メタロポルフィリンズ (Porphyrins and Metalloporphyrins)、ケイ・スミス・エルシビア (K.Smith Elsivier)；ザ・ポルフィリンズ (The Porphyrins)、1～7巻、ディー・ドルフ

イン (D.Dolphin)、アカデミック・プレス (Academic Press)；およびバイオシンセティック・パスウェイズ (Biosynthetic Pathways)、第III巻、ビー・バーナム (B.Burnham) による章、編者ディー・エム・グリンバーグ (D.M.Greenberg)、アカデミック・プレス (Academic Press)]。

本発明の新規な化合物の他の特徴は、テトラピロールの環状構造上のカルボキシ置換基と前記式IIの含窒素化合物の窒素含有基との間に少なくとも1つの結合が存在することである。これらは後記の他の置換基と共に新規な化合物中に存在するものである。

従って本発明は、ポルフィリン、クロリン、バクテリオクロリンおよび関連するポルフィリン化合物の発色団を有する化合物の誘導体に係るものである。上記結合は特定の含窒素化合物の窒素含有基基およびテトラピロールのカルボキシル基を含む。本発明の新規な化合物は、特に、少なくとも1つの遊離カルボキシル基を有するテトラピロールの誘導体を包含する。これらの誘導体は、主な種類のテトラピロール類、すなわち、周知のカルボキシ含有ポルフィリン類、クロリン類およびバクテリオクロリン類などがある。

本発明において使用する含窒素化合物は以下の式により表わされる。

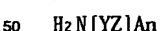


式中、A¹、n¹、Z¹、Y¹、Y、Z、Aおよびnは以下のようない意味を有する。本発明の目的において、AはYまたはZあるいはその双方における置換基であり、A¹はY¹またはZ¹あるいはその双方における置換基である。変数nおよびn¹は、存在する置換基AおよびA¹の数を示す。例

えば、nが2の場合、同一または異なる2つのAがYまたはZに置換するか、あるいは1つのAがYおよびZにそれぞれ置換したものである。nが1の場合には、1つのAがYまたはZに置換したものであるが、その両方に置換したものではない。最後に、nが0の場合には、

(A) nは水素である。同様に、n¹が2の場合、同一または異なる2つのA¹がY¹またはZ¹に置換するか、あるいは1つのA¹がY¹およびZ¹にそれぞれ置換したものである。n¹が1の場合には、1つのA¹がY¹またはZ¹に置換したものであるが、その両方に置換したものではない。最後に、n¹が0の場合には、(A) nは水素である。

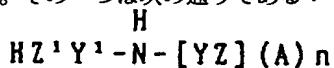
本発明において使用する含窒素化合物について、炭素鎖上の窒素含有基の位置は限定しない。ただし、選択されたポルフィリンのカルボキシル基と窒素含有基が結合することのみが要件である。窒素含有基がアミノ基 (NH₂) である場合には、少なくとも1つのスルホン酸基、すなわちSO₃Hを含有する。本発明において使用する含窒素化合物は次の式で表わされる：



α -スルホー β -アミンはその例である。

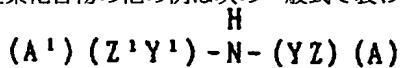
本発明において使用する他の含窒素化合物は、COOH、SO₃HおよびOHの官能基の内の2つを有し、かつ該含窒素化合物は少なくとも1つのCOOHまたはSO₃Hを有する。言い換えると、本発明においては2つのヒドロキシ基を有する含窒素化合物を使用しない。一方、本発明においては、2つのCO₂H基、2つのSO₃H基、1つのCO₂H基および1つのSO₃H基、1つのCO₂H基および1つのOH基、あるいは1つのSO₃H基および1つのOH基を有する化合物を使用する。

上記含窒素化合物は、nが2の場合には二つの一般式で表わされる。その一つは次の通りである：



式中、Y¹、Z¹、Y、ZおよびAは前記の通りである。nは2である。言い換えると、Aで表わされる両方の基、すなわち、CO₂H、SO₃Hまたはヒドロキシ基はYまたはZあるいはYおよびZに置換している。このように定義される化合物は、N-アルキルグルタミン酸、N-アルキルセリン、N-アルキルトレオニンなどである。

上記含窒素化合物の他の例は次の一般式で表わされる：



第

1

表

環位置

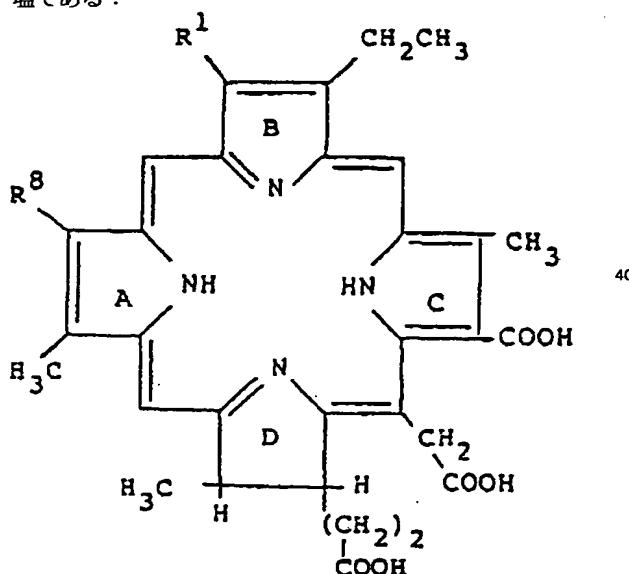
ポルフィリン	環位置									
	A		B		C		D		ジヒドロ	
	1	2	6	7	11	12	14	16	17	
コブロポルフィリンⅢ	Me	Pr	Me	Pr	Me	Pr	H	Pr	Me	—
ジューテロポルフィリンIX	Me	H	Me	H	Me	Pr	H	Pr	Me	—
ヘマトポルフィリンIX	Me	Me	Me	Me	Me	Pr	H	Pr	Me	—
	—CH	—CH								
	—OH	—OH								
プロトポルフィリンIX	Me	V	Me	V	Me	Pr	H	Pr	Me	—
ホトプロトポルフィリンIX(2異性体の内の1つ)	Me	V	{ —Me	=CHCHO	Me	Pr	H	Pr	Me	6,7
			—OH							
メソポルフィリンIX	Me	Et	Me	Et	Me	Pr	H	Pr	Me	—
トランスメソクロリンIX	{ H	{ H	Me	Et	Me	Pr	H	Pr	Me	1,2
	Me	Et								
トランスメソクロリンIX	Me	Et	{ H	{ H	Me	Pr	H	Pr	Me	6,7
			Me	Et						
クロリンe ₄	Me	V	Me	Et	Me	CO ₂ H	Me	{ H	{ H	16,17
								Pr	Me	
クロリンe ₆	Me	V	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	{ H	{ H	16,17
								Pr	Me	
メソクロリンe ₄	Me	Et	Me	Et	Me	CO ₂ H	Me	{ H	{ H	16,17
								Pr	Me	

ポルフィリン	環位置									
	A		B		C			D		ジヒドロ
	1	2	6	7	11	12	14	16	17	
イソクロリンe ₄	Me	V	Me	Et	Me	H	Ac	$\begin{cases} H \\ Pr \end{cases}$	$\begin{cases} H \\ Me \end{cases}$	16, 17
メソイソクロリンe ₄	Me	Et	Me	Et	Me	H	Ac	$\begin{cases} H \\ Pr \end{cases}$	$\begin{cases} H \\ Me \end{cases}$	16, 17
メソクロリンe ₆	Me	Et	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	$\begin{cases} H \\ Pr \end{cases}$	$\begin{cases} H \\ Me \end{cases}$	16, 17
バクテリオクロリンe ₆	Me	ACL	$\begin{cases} H \\ Me \end{cases}$	$\begin{cases} H \\ Et \end{cases}$	Me	CO ₂ H	Ac	$\begin{cases} H \\ Pr \end{cases}$	$\begin{cases} H \\ Me \end{cases}$	6, 7 16, 17
バクテリオクロリンe ₄	Me	ACL	$\begin{cases} H \\ Me \end{cases}$	$\begin{cases} H \\ Et \end{cases}$	Me	CO ₂ H	Me	$\begin{cases} H \\ Pr \end{cases}$	$\begin{cases} H \\ Me \end{cases}$	6, 7 16, 17
バクテリオイソクロリンe ₄	Me	ACL	$\begin{cases} H \\ Me \end{cases}$	$\begin{cases} H \\ Et \end{cases}$	Me	H	Ac	$\begin{cases} H \\ Pr \end{cases}$	$\begin{cases} H \\ Me \end{cases}$	6, 7 16, 17

注: Me: -CH₃ (メチル基)Pr: -CH₂CH₂COOH (プロピオン酸基)V: -CH=CH₂ (ビニル基)Et: -CH₂CH₃ (エチル基)Ac: -CH₂COOH (酢酸基)ACL: CH₃-CO-(アセチル基)

好ましいテトラピロールカルボン酸は、少なくとも3つのカルボン酸基がテトラピロール中に存在するものであり、好ましくは、ポルフィリン環に非対称的に結合しているものである。例えば、カルボン酸基は分子のA環およびB環の側、あるいは分子のC環およびD環の側に存在する。

本発明において使用される特に好ましいテトラピロールは、以下の式で表わされる化合物および許容可能なその塩である：



式中、R¹はメチル基またはホルミル基であり、R⁸は水素原子、ビニル基、エチル基、アセチル基またはホルミル基であり、またR¹が結合する炭素原子およびそれに二重結合で結合した炭素原子のそれぞれに水素原子がさらに結合して両炭素原子間で単結合を形成するものを含む。それらの内、好ましいテトラピロールの例を第2表に示す。

第 2 表

ポルフィリン	環位置									
	A		B		C		D			
	1	2	6	7	11	12	14	16	17	ジヒドロ
クロリン e_6	Me	V	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	H Pr	H Me	16, 17
メソクロリン e_6	Me	Et	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	H Pr	H Me	16, 17
パクテリオクロリン e_6	Me	ACL	H Me	H Et	Me	CO ₂ H	Ac	H Pr	H Me	6, 7 16, 17
2-デスピニルクロリン e_6 (またはジューテロクロリン e_6)	Me	H	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	H Pr	H Me	16, 17
2-アセチルクロリン e_6	Me	ACL	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	H Pr	H Me	16, 17
2-ホルミルクロリン e_6	Me	CHO	Me	Et	Me	CO ₂ H	Ac	H Pr	H Me	16, 17
ロディン g_7	Me	V	CHO	Et	Me	CO ₂ H	Ac	H Pr	H Me	16, 17

注: Me : $-\text{CH}_3$ (メチル基)Pr : $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (プロピオン酸基)V : $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (ビニル基)Et : $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (エチル基)Ac : $-\text{CH}_2\text{COOH}$ (酢酸基)ACL : $\text{CH}_3-\text{CO}-$ (アセチル基)

本発明の新規化合物は酸あるいは塩基と塩を生成する。塩基により生じる塩と同様に、酸性塩は最終生成物の精製および/または分離に特に有用である。しかし、塩基性塩は以下に示すように、診断および治療に特に有用である。

酸性塩は、種々の酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸および硫酸などの鉱酸、およびトルエンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸などの有機酸によって生成する。塩基性塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、トリエチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、モルホリンおよびピペリジンの塩などがある。

酸性塩および塩基性塩は、酸または塩基の水溶液に、所望のテトラピロール化合物の含窒素化合物による誘導体を溶解し、この溶液を蒸発乾固する簡単な方法によって調製する。本発明の化合物に対して水混和性溶媒を使用することにより容易に溶解することができる。

最終生成物は、例えば金属塩との反応により金属錯体に転化することもできる。マグネシウムあるいは三重項状態を静めることのない他の金属 (non triplet state quenching metal) の錯体はアダクツ生成物として同一の目的に有用である。マグネシウム錯体および、例えば、鉄および亜鉛などの他の金属錯体は、アダクツ生成物の処理中に除去困難なニッケル、コバルトおよび銅など金

属による汚染を防止するために有用である。亜鉛およびマグネシウムは、製造後の最終アダクツ生成物から容易に除去することができる。

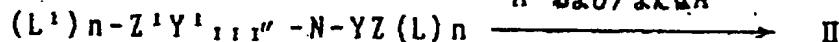
多くの含窒素化合物はD-型およびL-型の両方の状態で存在する。また、D、L-型は勿論、これらの形態を混合して用いることもできる。勿論、出発物質としての含窒素化合物を選択することにより、各異性体または異性体の混合物が存在する生成物が得られる。本発明はそのような全ての異性体を包含するものであるが、L-型は特に好ましい。

本発明の新規な化合物は、所望の含窒素化合物と特定のテトラピロールとの結合反応を通常包含する一般的なアミド合成法により製造する。したがって、テトラピロールカルボン酸の如何なる生成誘導体も、上記の新規な蛍光性化合物を調製するために使用することができ、例えば、低級アルキルエステル、無水物および混合無水物などである。

好ましい調製法においては、カルボン酸の混合無水物またはカルボジイミドを使用する。各反応物は適宜の溶媒中において単に接触させることにより反応させる。この場合、還流温度までの温度により行なうが、高温における反応は単に反応時間を短縮するに過ぎない。しかしながら、極度に高い温度は、望ましくない副反応を引き起こすので通常は好ましくない。

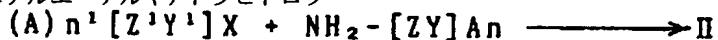
上記蛍光性化合物を生成する方法は、当該技術分野において周知であり、後述の実施例において詳細に説明する。

選択したテトラピロールアダクツが2つ以上のカルボキシル基を含む場合には、カルボキシル基の数および選定した反応物の量によって相違するが、異性体の2つ以上の含窒素化合物と結合した生成物を含む混合生成物が得られる。したがって含窒素化合物とテトラピロールとの同当量の混合物を反応させると、含窒素化合物が1つ結合した生成物が得られ、さらに2つ以上結合した生成物も生じる。一般に公知のクロマトグラフィー技術および晶出技術を用いて含窒素化合物が1つ結合した化合物をそれよりも多く結合した化合物から分離することは可能である。しかしながら、場合によっては、混合物は純粹



上式中、n、n¹、Z¹、Y¹、YおよびZは前記と同様であり、AまたはA¹はOHまたはSO₃であり、LおよびL¹は、ハロゲン化物、プロシレート (brosylate) 、メシレート (mesylate) およびトシレート (tosylate) などの基である。

カルボキシル基は、AまたはA¹はCNにより置換し、後に酸加水分解することにより出発化合物に付加することができる。あるいは、二酸化炭素またはドライアイスとグリニヤール試薬をデエチルエーテルやテトラヒドロフ



IV

V

上式中、A¹、n¹、Z¹、Y¹、Z、Y、Aおよびnは前記と同様であり、Xはハロゲン化物である。

また、式Vのアミンと式VIのアルデヒドを反応させ、次



上記のグリニヤール反応以外の反応は、0℃から溶媒温度までの範囲において可能であるが、通常は室温付近において行なう。反応は、両反応原料を溶解し、かつ両者に不活性な溶媒中で行なうことができる。溶媒としては、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルムなどを用いることができる。

光線診断および光線治療

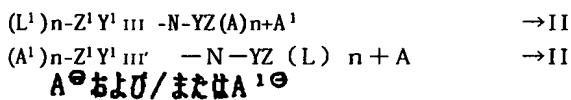
本発明の化合物は、腫瘍、癌および悪性組織（以下「腫瘍」という）の光線診断および光線治療に有用である。腫瘍のある人間または動物に本発明の化合物を投与して、適切な光線または電磁波を照射すると、その化合物は光、すなわち蛍光を発生する。これにより腫瘍の存否、位置および大きさを測定することができる。これを

な化合物と同様な効果を有する。

通常、未反応のテトラピロールアダクツは、精製中に、例えばクロマトグラフィー技術によって本発明の生成物から分離する。

本発明において使用するテトラピロールは市販されている。また、従来技術により調製することもできる。また、明細書の第12～14頁および後記第44～46頁に記載した文献に示されている方法により調製することもできる。

10 本発明において使用する化合物は、従来技術により調製することもできる。例えば、含窒素化合物調製の工程は簡単な置換反応により表わすことができる。



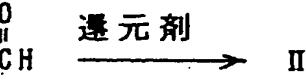
20 ランなどのエーテル中で反応させて、カルボキシ置換基を生成することもできる。この反応は、室温から溶媒の還流温度までの範囲で行なうことができる。グリニヤール反応はヒドロキシまたはカルボキシ置換基を分子に付加する前に行なわなければならない。

他の方法としては、式IVのハロゲン化物を過剰の式Vのアミンとアミンアルキル化の条件下で反応させることにより式IIの化合物を調製することができる：



VI

30 いで、H₂/Ni、H₂/PtまたはH₂/Pdなどの水素化触媒を用いて公知の方法により生成した対応するイミンを還元することにより式IIの化合物を調製することができる。



「光線診断」という。

適当な波長および強度の光を腫瘍に照射すると、上記の化合物は活性化されて、腫瘍に対して細胞殺滅作用を及ぼす。これを「光線治療」という。

40 光線診断および光線治療に使用する化合物は、理想的には次の性質を有するものである：

(a) 光線によって活性化されない場合、および後に光線によって活性化されるまでの間は、正規の治療投与量において無毒であること；

(b) 選択的光線活性を有すること；

(c) 光線または電磁波を照射したとき、特異的で、かつ測定可能な蛍光を発生すること；

50 (d) 光線または電磁波を照射したとき、腫瘍に対して細胞殺滅作用を及ぼす程度まで活性化されること；お

より

(e) 治療後、容易に代謝または排出されること。
本発明の化合物は、対応する元のテトラピロールよりも腫瘍において強い蛍光を発生する。これらの化合物を用すると、腫瘍の周囲の正常組織と比較して腫瘍部分は最大のコントラストを示す。本発明の化合物は600～800ナノメートルの好適な範囲内における光線治療用活性エネルギーを吸収する。また、好ましい化合物は620～760ナノメートルの範囲の光線、すなわち光線治療の目的のために腫瘍にエネルギーをより容易に透過させ得る長波長の光線を吸収する。

現在までの経験によれば、本発明の化合物は元のテトラピロールよりも腫瘍全体に均一に分布し、したがって、投与量をかなり少なくすることができる（元のテトラピロールの必要な正規投与量の約1/10までである）。投与量を少なくできることは、もし上記化合物が排泄されなくとも、宿主（host）の光線感作を低下することになり、意義あることである。また、対応するテトラピロール類の幾つかは、不安定な蛍光性を示し、あるいは蛍光が宿主内において日によって変化することがあるが、本発明の化合物はより安定した蛍光を発生する。
本発明の化合物の特に有利な性質は、宿主から容易に排泄されるという点である。通常、静脈注射または腹膜組織内投与から48～72時間後には、正常な筋肉組織内に殆ど存在しないか、または検出できないほどの量が存在するに過ぎない。この化合物は、発色団がそのままの状態で、注射後48～72時間以内に宿主の便から回収される。同じような条件のもとでは、対応する単なるテトラピロールではかなりの量が残存するが、本発明の含窒素化合物を結合することによって生成した化合物の残存量は僅かに約20%以下である。このような性質は、宿主の光線感作を減少させることができるので非常に重要である。
本発明の化合物は広範囲にわたる腫瘍の診断および治療に使用することができる。腫瘍の例としては、胃癌、腸癌、肺癌、乳癌、子宮癌、食道癌、卵巣癌、胰臓癌、咽頭癌、肉腫、肝臓癌、膀胱癌、上頸癌、胆管癌、舌癌、大脳腫瘍、皮膚癌、悪性甲状腺腫、前立腺癌、耳下腺の癌、ホジキン病、多発性骨髄腫、腎臓癌、白血病および悪性リンパ細胞腫がある。診断において唯一の条件は、腫瘍が適切な光線にさらされた場合に、選択的に蛍光を発生することである。治療のためには、活性化エネルギーが腫瘍まで透過しなければならない。診断の場合短い波長の光線を用いるが、治療目的の場合には、腫瘍組織への透過を容易にするために長い波長の光線を使用する。したがって、テトラピロールのそれぞれの特性によるが、診断のためには360～760ナノメートルの光線を使用し、治療のためには620～760ナノメートルの光線を使用する。本発明の新規な化合物の吸収特性は原料たるテトラピロールの特性と実質的に同一である。

光線は、診断においては化合物が蛍光を発生し、かつ治

療においては細胞殺滅作用を生じることが必要である。光線診断用および光線治療用の照射源については限定しないが、レーザービームが好ましい。すなわち、所望の波長範囲の強い光線を選択的に照射できるからである。例えば、光線診断の場合、本発明の化合物を人間または動物の体内に投与し、一定時間の後に検査すべき部位に光線を照射する。肺、咽頭食道、胃、子宮、膀胱または直腸のように、患部に内視鏡を使用し得る場合は、内視鏡を用いて照射することにより、腫瘍部分が選択的に蛍光を発生する。この部分は視覚によって観察し、あるいはファイバースコープを通して目により、またはCRTスクリーン上に映し出して観察する。

光線治療の場合、投与後にレーザー光線を石英繊維の先端から腫瘍の表面に照射する。また、腫瘍の表面に照射する代りに、石英繊維の先端を腫瘍内に挿入して腫瘍の内部に照射することもできる。照射状態は視覚により観察するか、あるいはCRTスクリーン上に投影することもできる。

光線診断のためには、360から760nmの波長の光線が本発明のテトラピロール化合物を活性化するために望ましい。当然のことながら、各化合物には特定の最適活性化波長が存在する。光線診断のためには、長い波長の光線を放出する紫外線ランプが特に望ましい。処置を施した腫瘍は、光線治療のところすでに記載したような方法で観察することができる。

本発明の化合物の投与量は、所望の効果、すなわち診断のためか、または治療のためかによって異なる。診断のためには、1mg/kgの僅かな量で有効であり、約20mg/kgまでの投与量が用いられる。治療のための投与量は通常約5mg/kgである。当然のことながら、診断または治療における投与量は、本発明化合物の有利な特性、例えば、宿主から化合物を容易に排出するという利点からも、広い範囲にわたっている。

本発明の化合物は、診断または治療に用いる投与量においては明らかに無毒である。100mg/kgまでの投与量の実験において、実験動物は本発明の化合物によって死亡することはなかった。

診断および治療の何れにおいても、本発明の化合物は、経口的に、あるいは静脈内または筋肉内に投与することができる。これらは好ましくは塩基性塩、例えばナトリウム塩の形態で凍結乾燥した無菌の、発熱物質を含まない化合物として製剤することができる。好ましい投与形態は注射可能な（等張性の）溶液である。

本発明の化合物を含む腫瘍を処置する場合に用いる照射源としては、フィルターを通した強力な連続光源、励起した色素レーザーまたは他のレーザーおよび送光システムである。上記照射源は次の範囲内において実施することができる：

すなわち、620～760nmの波長において、20～500mW/cm²の照射強度で、少なくとも500mWの全出力で行なう。現

在市販されているいくつかのレーザーはこれらの基準を充足するものである。

テトラピロールは文献にみられる種々の合成法により製造することができる。例えば、

フェオホーバイド

ウィルスタッター、アール. (Willstatter,R.) およびストール、エー. (Stoll,A.) 共著；インベスティゲイションズ・オン・クロロフィル (Investigations on Chlorophyll:クロロフィルの研究)、訳者：シェルツ、エフ. エム. (Schertz,F.M.) およびメルツ、エー. アール. (Merz,A.R.)、249頁、サイエンス・プリントイング・プレス (Science Printing Press)、ペンシルバニア州ランカスター、1928年。

ペニントン、エフ. シー. (Pennington,F.C.)、ストレイン、エイチ. エイチ. (Strain,H.H.)、スペク、ダブリュ. エイ. (Svec,W.A.) およびカツツ、ジェイ. ジェイ. (Katz,J.J.)、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ (J.Amer.Chem.Soc.)、86、1418、1964年。

クロリン_{e6}

ウィルスタッター、アール. (Willstatter,R.) およびストール、エー. (Stoll,A.) 共著；インベスティゲイションズ・オン・クロロフィル (Investigations on Chlorophyll:クロロフィルの研究)、訳者：シェルツ、エフ. エム. (Schertz,F.M.) およびメルツ、エー. アール. (Merz,A.R.)、176頁、サイエンス・プリントイング・プレス (Science Printing Press)、ペンシルバニア州ランカスター、1928年。

ウィルスタッター、アール. (Willstatter,R.) およびアイスラー、エム. (Isler,M.) 共著；アナレン・デル・ヘミー (Ann.Chem.)、390、269、1912年。

フィッシャー、エイチ. (Fisher,H.) およびバウムラー、アール. (Baumler,R.) 共著；アナレン・デル・ヘミー (Ann.Chem.)、474、65、1929年。

フィッシャー、エイチ. (Fisher,H.) およびシーベル、エイチ (Siebel,H.) 共著；アナレン・デル・ヘミー (Ann.Chem.)、499、84、1932年。

コナント、ジェー. ビー. (Conant,J.B.) およびメイヤー、ダブリュ. ダブリュ. (Mayer,W.W.) 共著；ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J.Amer.Chem.Soc.)、52、3013、1930年。

クロリン_{e4}

フィッシャー、エイチ. (Fisher,H.)、ヘックメイヤー、ジェイ. (Heckmeier,J.) およびプロツツ、イー (Plotz,E.)、Justus Leibigs Ann.Chem.、500、215、1933年。

クロリン_{e6}、_{e4}、イソクロリン_{e4}、メソクロリン_{e6}、バクテリオフェオホーバイド、バクテリオクロリン_{e6}

フィッシャー (Fisher) およびオース (Orth) 共著、

「デス・ヘミー・デス・ピロール」 (Des Chemie des P

yrrole:ピロールの化学)、アカデミック・フェルラツゲゼルシャフト (Akademische Verlagsgesellschaft)、ライプチヒ (Leipzig)、II巻、2部、1940年。ポルフィリンについての一般的な参考文献

「ポルフィリンズ・アンド・メタロポルフィリンズ」 (Porphyrins and Metalloporphyrins)、ケビン・エム. スミス (Kevin M.Smith) 編、エルザビア (Elsevier)、1975年、ニューヨーク。

本発明の化合物は選ばれた投与経路、すなわち経口、静脈、筋肉または皮下の経路から、種々の形で宿主に投与することができる。

該活性化合物は、例えば、不活性な希釈剤と共に、または同化性可食担体と共に経口投与してもよく、あるいは硬質もしくは軟質外被のゼラチンカプセルに封入してもよく、また錠剤状に圧縮成形してもよく、あるいは食品に直接混入してもよい。経口治療投与の場合、活性化合物は賦形剤に混入することができ、かつ消化吸収可能な錠剤、口腔錠、トローチ剤、カプセル剤、甘味チキンキ剤、懸濁剤、シロップ、ウエファー等の形態で使用することもできる。そのような組成物および製剤は、少なくとも0.1%の活性化合物を含むことが必要である。組成物および製剤の含有割合は当然変化させることができ、好ましい割合は、単位重量の約2～約60%の範囲内である。そのような治療用組成物中における活性化合物の量は所望の投与量が与えられる量である。本発明の好ましい組成物または製剤は、経口投与型単位製剤が約50～300mgの活性化合物を含むように調製する。

錠剤、トローチ剤、丸薬、カプセル剤等はさらに次のものを含むことができる。すなわち、トラガカントゴム、アラビアゴム、トウモロコシデンプンまたはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの分解代謝剤；ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤；および蔗糖、ラクトースまたはサッカリンのような甘味料を加えることができ、またはペペーミント、冬緑油またはサクランボ香料のような香料も加えることができる。投与製剤の単位形態がカプセルの場合には、上記原料の他に液体担体を含むことができる。剤皮物質として、または投与製剤の物理的な単位形態を変更するため、種々の他の原料を用いることができる。例えば、錠剤、丸薬またはカプセルは、シェラック、糖またはこれらの両方で被覆することができる。シロップまたは甘味チキンキ剤は、活性化合物、甘味料としての蔗糖、防腐剤としてのメチルおよびプロピルパラベン、染料およびサクランボまたはオレンジ香料のような香料などを含有することができる。勿論、投与単位製剤を製造する際に用いられる原料は、何れも薬学的に純粋であり、使用量において実質的に無毒でなければならない。さらに活性化合物を持効性製剤および配合物に混合することもできる。

また、活性化合物は非経口的にまたは腹腔内に投与することもできる。遊離の塩基または薬学的に容認し得る塩としての活性化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースのような界面活性剤と水で混合することにより調製することができる。分散剤もまたグリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびこれらの混合物、および油などによって調製することができる。これらの製剤は、貯蔵および使用の際の一般的な条件下において微生物の成長を防止するために保存剤を含有する。注射用の望ましい薬学的形態としては、無菌の水溶液または分散剤、および無菌の注射可能溶液または分散剤の即席無菌散剤がある。何れの場合にも、製剤は無菌状態で、かつ注射器に容易に適用できる程度に流動性がなければならない。製剤は製造および貯蔵の諸条件下で安定でなければならず、かつ細菌および黴などの微生物に汚染されないように保護しなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど）、それらの混合物および植物油などを含む溶媒または分散媒である。適切な流動性は、例えばレシチンなどの剤皮物質を使用することによって、分散剤の場合には所望の粒度を保持することによって、および界面活性剤を使用することなどによって維持することができる。微生物の作用は、種々の抗菌剤および防黴剤、例えば、パラベン類、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによって防止することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含有することが好ましい。注射用組成物の吸収を引き伸ばすためには、吸収を遅らせる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなどを組成物に対して使用することにより行なう。無菌の注射用溶液は、適当な溶媒中に上記のような種々の他の成分と共に所定量の活性化合物を入れ、さらに必要により濾過殺菌を行うことにより調製する。一般的に、分散剤は、基本の分散媒および上記の必要な他の成分を含む無菌媒体に、種々の無菌活性成分を混合することにより調製する。無菌注射用溶液を調製するための無菌散剤の好ましい調製法は、あらかじめ無菌濾過した溶液から活性成分およびその他の望ましい成分の粉末を生成するための減圧乾燥および凍結乾燥技術である。本発明の新規な化合物は、宿主の内外何れに生じた腫瘍に対しても、局所用組成物として直接適用することができる。例示的な組成物としては、溶媒、特に水性溶媒、さらに好ましくは水を用いた新規化合物の溶液である。別の態様として、局所用組成物を特に皮膚の腫瘍に用いる場合、本発明の新規な化合物は、この目的のために一般的に使用される通常のクリームまたは軟膏の状態に分散させ、またはエアロゾルの製造において一般的に使用する噴射剤を含むスプレー溶液または懸濁液の形態で使用することができる。

本発明において用いる「薬学的に許容可能な担体」としては、すべての溶媒、分散媒、剤皮物質、抗菌剤、防黴剤、等張剤、吸収遅延剤などがある。これらの活性医薬物質用の媒質および薬剤の使用法は、当該技術分野において周知である。従来のいかなる媒質または薬剤でも、活性成分と配合禁忌である場合を除けば、上記の治療組成物中において使用することが可能である。補助活性成分もまた組成物に混合することができる。

容易かつ均一に投与できる形態に非経口組成物を調剤することは特に有益である。ここで用いる投与単位形態という用語は、処置すべき哺乳動物に対する単位投与量として適当な物理的に別個の単位製剤を指称する。各単位製剤は、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性成分を必要な医薬担体と共に含んでいるものである。本発明の新規な化合物の投与単位製剤の形態は、

(a) 活性物質特有の特徴および達成すべき特定の治療効果、および

(b) 生物体の腫瘍を治療するために、活性成分の配合技術に固有な限定要件

などによって定まり、かつそれにより直接左右されるものである。

以下の実施例により本発明を更に説明する。

実施例 1

モノイミノジ酢酸クロリン_{e6}

500mgのクロリン_{e6}を5m1のジメチルホルムアミド中にて攪拌して溶解した（約10分間）。150mgの1-エチル-3-（3-ジメチルアミノープロピル）カルボジイミドを添加し、混合物を1時間攪拌した。その後、0.5Mイミノジ酢酸溶液（1M酢酸ナトリウム中）のpHを水酸化ナトリウムで9に調整したもの5m1を、前記ジメチルホルムアミド溶液に添加した。

混合物を2時間攪拌した後、0.1N水酸化ナトリウムで50m1に希釈し、希塩酸でpHを7に調整した。この溶液を逆相カラム（調製C-18シリカ、4cm×60cm）に供給した。カラムを20~35%のメタノール（0.01MNaPO₄、pH 6.85緩衝液）で溶出した。次に、最初に溶出する生成物を含むフラクションから、回転式蒸発によってメタノールを除去した。

40 生成物を塩酸によりpH3において沈殿させ、遠心分離により回収し、遠心分離器内でpH3の水で2回洗浄した。この試料をpH9の0.1N水酸化ナトリウムに溶解し、凍結乾燥して、四ナトリウム塩を得た。収量は70mgであった。

実施例 2

モノ-N-メチル-L-グルタミルクロリン_{e6}

250mgのクロリン_{e6}を3m1のジメチルホルムアミド中にて攪拌して溶解した（約10分間）。75mgの1-エチル-3-（3-ジメチルアミノープロピル）カルボジイミドを添加し、混合物を30分間攪拌した。その後、100mgのN

ーメチル-L-グルタミン酸を、7m1のジメチルホルミアミドと共に加えた。この混合物を3時間反応させた。この時のTLC (70% MeOH、30% 0.01MNaPO₄、pH 6.85、C-18プレート) によると生成物は約40%であった。

次に、溶液を25m1の1M酢酸ナトリウム溶液で希釈し、水酸化ナトリウムで溶液のpHを9に調整した。全ての沈殿を溶解した後、溶液を2.5×30cmの逆相カラム（調製C-18シリカ）に供給した。カラムを20~40%メタノール (0.01MNaPO₄、pH 6.85緩衝液) で溶出した。次に、TLCにより確認した純粋生成物を含むフラクションの容積を約400m1に減少させ、5cmのブフナー漏斗に入れた少量の逆相充填物に通した。充填物を水で洗浄し、次にメタノールで生成物を溶出した。メタノールを瞬間蒸発により除去し、残余の約20m1の水溶液のpHを水酸化ナトリウムで9に調整し、濾過後凍結乾燥した。

得られた四ナトリウム塩を2m1の水に溶解し、シリカを除去するために濾過した後、約10m1のジメチルホルミアミドを徐々に加えて晶出した。生成物を、ジメチルホルミアミドおよび次にアセトンで濾過、洗浄し、更に真空中で乾燥した。四ナトリウム塩の収量は136mgであった。

実施例3

モノ-N-メチル (D、L) アスパルチルクロリンe₆ 500mgのクロリンe₆を5m1のジメチルホルムアミド中にて攪拌して溶解した（約10分間）。160mgの1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドを添加し、混合物を15分間攪拌した。その後、200mgのN-メチル (D、L) アスパラギン酸を加え、混合物を3時間攪拌した。

次に、50m1の1M酢酸ナトリウム溶液を添加し、pHを9に調整した。全ての固体が溶解するまで攪拌した後、溶液を4cm×60cmの逆相カラム（調製C-18シリカ）に供給した。カラムを20~40%メタノール (0.01MNaPO₄、pH 6.85緩衝液) で溶出した。次に、TLC (70% MeOH、30% 0.01MNaPO₄、pH 6.85、C-18プレート) により確認した純粋生成物を含むフラクションを合併して瞬間蒸発により容積を約100m1に減少させた。

生成物をpH3で沈殿させ、遠心分離により回収し、遠心分離器内でpH3の水で2回洗浄し、pH9で0.1N水酸化ナトリウムに溶解した。溶液を凍結乾燥して、230mgの四ナトリウム塩を得た。

実施例4

モノイミノジプロピオニ酸クロリンe₆

6N塩酸を還流し、塩基性水溶液をn-ブタノールで抽出して加水分解されないものを除去することによって、イミノジプロピオニトリルを加水分解し、粗イミノジプロピオニ酸を調製した。次にpH3に調整した水溶液からn-ブタノール中にイミノジプロピオニ酸を抽出した。n-ブタノールから乾燥によって得た粗生成物をクロリン

e₆とカップリングするために使用し、クロリンe₆結合物の最終精製はクロマトグラフィにより行なった。

800mgのクロリンe₆を8m1のジメチルホルムアミド中にて攪拌して溶解した。265mgの1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドを次に添加し、混合物を30分間攪拌した。600mgの粗イミノジプロピオニ酸を固体状で加え、混合物を室温で16時間攪拌した。次に、逆相クロマトグラフィによるTLC (C-18プレート、70% MeOH、30% 0.01MNaPO₄、pH 6.85) によれば、生成物は約10~20%であった。生成物のR_f値はクロリンe₆よりも高く、残余はクロリンe₆および更に遅く溶出されるクロリンe₆誘導体であった。

次に、ジメチルホルミアミド溶液を100m1の0.1N水酸化ナトリウムで稀釈し、pHを9に調整し、全ての固体が溶解するまで攪拌した。次に溶液を4cm×60cmの逆相カラム（調製C-18シリカ）に供給した。カラムを30~40%メタノール (0.01MNaPO₄、pH 6.85の緩衝液) で溶出した。TLCにより純度を確認したフラクションを合併して、瞬間蒸発により容積を約100m1に減少させ、塩酸でpH3において沈殿させた。

遠心分離により沈殿を回収し、遠心分離器内でpH3の水で3回洗浄した。希水酸化ナトリウムを滴下しつつpH9にて、10m1の水に沈殿を溶解した。次に生成物を氷結させ凍結乾燥した。四ナトリウム塩の収量は60mgであった。

実施例5

モノ- α -スルホ- β -アラニルクロリンe₆

500mgのクロリンe₆を10m1のジメチルホルムアミド中にて攪拌して溶解した（約10分間）。150mgの1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドを添加し、混合物を更に30分間攪拌した。この時、10m1のジメチルホルミアミドを更に加え、次に、400mgの α -スルホ- β -アラニンを溶解し、水酸化ナトリウムでpH10に調整した50m1の0.5M酢酸ナトリウムに、活性化したクロリンe₆を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。

溶液を4×60cmの逆相（調製C-18シリカ）カラムに供給し、30~40%メタノール (0.01MNaPO₄、pH 6.85) で溶出した。TLC (C-18プレート、70/30 MeOH/0.01MNaPO₄、pH 6.85緩衝液) により確認した純粋なフラクションを合併し、瞬間蒸発により容積を1/3に減少させた。生成物をC-18を充填した7cmのブフナー漏斗に入れ、水で洗浄し、次に50/50のメタノール/水で充填物から溶出した。メタノールを瞬間蒸発により除去し、残余の水溶液を凍結乾燥した。その固体を10m1の水に溶解し、濾過してシリカを除去した。水溶液を再度凍結乾燥した。四ナトリウム塩の収量は350mgであった。

実施例6

モノ-N-メチル-L-セリニルクロリンe₆

600mgのクロリンe₆を6m1のジメチルホルムアミドに溶解

し、20分間攪拌した。192mgの1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドを添加し、混合物を45分間攪拌した。400mgのN-メチル-L-セリンの微粉末を加え、混合物を室温で20時間攪拌した。ジメチルホルミアミド溶液を60mlの0.1N水酸化ナトリウム溶液に加え、15分間攪拌した。pH 6.85の1MNaPO₄緩衝液を20ml加え、その溶液を4×45cmの(調製C-18シリカ)カラムに供給した。カラムを30~45%メタノール(0.01MNaPO₄、pH 6.85緩衝液)で溶出した。TLC (C-18プレート、70/30 MeOH/0.01MNaPO₄、pH 6.85緩衝液)により確認した純粋なフラクションを合併し、瞬間蒸発によりメタノールを除去した。生成物を調製C-18を充填した9cmのブフナー漏斗に集め、水で洗浄し、次に50/50のメタノール/水で充填物から溶出した。メタノールを瞬間蒸発により除去し、凍結乾燥により生成物を得た。三ナトリウム塩の収量は350mgであった。

実施例7

実施例6のL-セリンの代りにL-トレオニンを使用し、同実施例と同様な工程により、N-メチル-L-トレオニルクロリン_{e6}を調製した。

実施例8

同様にして、実施例7のクロリン_{e6}の代りにトランスメソクロリンIXを使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸トランスメソクロリンIX

モノ-N-メチル-L-グルタミルトランスメソクロリンIX

モノ-N-メチル(D, L)アスパルチルトランスメソクロリンIX

モノイミノジプロピオン酸トランスメソクロリンIX

モノ- α -スルホ- β -アラニルトランスメソクロリンIX

モノ-N-メチル-L-セリニルトランスメソクロリンIX

モノ-N-メチル-L-トレオニルトランスメソクロリンIX

実施例9

同様にして、実施例1~7のクロリン_{e6}の代りにプロトポルフィリンIXを使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸プロトポルフィリンIX

モノ-N-メチル-L-グルタミルプロトポルフィリンIX

モノ-N-メチル(D, L)アスパルチルプロトポルフィリンIX

モノイミノジプロピオン酸プロトポルフィリンIX

モノ- α -スルホ- β -アラニルプロトポルフィリンIX

モノ-N-メチル-L-セリニルプロトポルフィリンIX

モノ-N-メチル-L-トレオニルプロトポルフィリンIX

実施例10

同様にして、実施例1~7のクロリン_{e6}の代りにメソポルフィリンIXを使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸メソポルフィリンIX

モノ-N-メチル-L-グルタミルメソポルフィリンIX
モノ-N-メチル(D, L)アスパルチルメソポルフィリンIX

モノ- α -スルホ- β -アラニルメソポルフィリンIX

モノ-N-メチル-L-セリニルメソポルフィリンIX
モノ-N-メチル-L-トレオニルメソポルフィリンIX

実施例11

同様にして、実施例1~7のクロリン_{e6}の代りにピロフェオホーバイドaを使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸ピロフェオホーバイドa

モノ-N-メチル-L-グルタミルピロフェオホーバイドa

モノ-N-メチル(D, L)アスパルチルピロフェオホーバイドa

モノ- α -スルホ- β -アラニルピロフェオホーバイドa

モノ-N-メチル-L-セリニルピロフェオホーバイドa

モノ-N-メチル-L-トレオニルピロフェオホーバイドa

実施例12

同様にして、実施例1~7のクロリン_{e6}の代りにコプロポルフィリンIIIを使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸コプロポルフィリンIII

モノ-N-メチル-L-グルタミルコプロポルフィリンIII

モノ-N-メチル(D, L)アスパルチルコプロポルフィリンIII

モノ- α -スルホ- β -アラニルコプロポルフィリンII

モノ-N-メチル-L-セリニルコプロポルフィリンII

モノ-N-メチル-L-トレオニルコプロポルフィリンIII

実施例13

同様にして、実施例1~7のクロリン_{e6}の代りにジュテロポルフィリンIXを使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸ジュテロポルフィリンIX

モノ-N-メチル-L-グルタミルジュテロポルフィリンIX

モノ-N-メチル(D, L)アスパルチルジュテロポルフィリンIX

モノ- α -スルホ- β -アラニルジューテロポルフィリンIX

モノ- N -メチル- L -セリニルジューテロポルフィリンIX

モノ- N -メチル- L -トレオニルジューテロポルフィリンIX

実施例14

同様にして、実施例1～7のクロリン e_6 の代りにヘマトポルフィリンIXを使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸ヘマトポルフィリンIX

モノ- N -メチル- L -グルタミルヘマトポルフィリンIX

モノ- N -メチル(D、L)アスパルチルヘマトポルフィリンIX

モノ- α -スルホ- β -アラニルヘマトポルフィリンIX

モノ- N -メチル- L -セリニルヘマトポルフィリンIX

モノ- N -メチル- L -トレオニルヘマトポルフィリンIX

実施例15

同様にして、実施例1～7のクロリン e_6 の代りにメソクロリン e_6 を使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸メソクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -グルタミルメソクロリン e_6

モノ- N -メチル(D、L)アスパルチルメソクロリン e_6

モノ- α -スルホ- β -アラニルメソクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -セリニルメソクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -トレオニルメソクロリン e_6

実施例16

同様にして、実施例1～7のクロリン e_6 の代りにバクテリオクロリン e_6 を使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸バクテリオクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -グルタミルバクテリオクロリン e_6

モノ- N -メチル(D、L)アスパルチルバクテリオクロリン e_6

モノ- α -スルホ- β -アラニルバクテリオクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -セリニルバクテリオクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -トレオニルバクテリオクロリン e_6

実施例17

同様にして、実施例1～7のクロリン e_6 の代りにジュテロクロリン e_6 を使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸ジュテロクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -グルタミルジュテロクロリン e_6

モノ- N -メチル(D、L)アスパルチルジュテロクロリン e_6

モノ- α -スルホ- β -アラニルジュテロクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -セリニルジュテロクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -トレオニルジュテロクロリン e_6

実施例18

同様にして、実施例1～7のクロリン e_6 の代りに2-アセチルクロリン e_6 を使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸-2-アセチルクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -グルタミル-2-アセチルクロリン e_6

モノ- N -メチル(D、L)アスパルチル-2-アセチルクロリン e_6

モノ- α -スルホ- β -アラニル-2-アセチルクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -セリニル-2-アセチルクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -トレオニル-2-アセチルクロリン e_6

実施例19

同様にして、実施例1～7のクロリン e_6 の代りに2-ホルミルクロリン e_6 を使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸-2-ホルミルクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -グルタミル-2-ホルミルクロリン e_6

モノ- N -メチル(D、L)アスパルチル-2-ホルミルクロリン e_6

モノ- α -スルホ- β -アラニル-2-ホルミルクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -セリニル-2-ホルミルクロリン e_6

モノ- N -メチル- L -トレオニル-2-ホルミルクロリン e_6

実施例20

同様にして、実施例1～7のクロリン e_6 の代りにロディン g_7 を使用し、以下の化合物を調製することができた。

モノイミノジ酢酸ロディン g_7

モノ- N -メチル- L -グルタミルロディン g_7

モノ- N -メチル(D、L)アスパルチルロディン g_7

モノ- α -スルホ- β -アラニルロディン g_7

モノ- N -メチル- L -セリニルロディン g_7

モノ- N -メチル- L -トレオニルロディン g_7

化合物の物理特性(相対的極性)をクロマトグラフシステムによって測定した。クロマトグラフデータ(R_f 値)は、ベーカーシリカゲル-C18薄層クロマトグラフプレート、粒径20 μ mおよびコーティングの厚さ200 μ mである。このクロマトグラフ試験の溶媒系は75%のメタノ

ールおよび25%の0.01Mリン酸カリウム緩衝液(pH 6.8)である。各種誘導体のR_f値を第3表に示す。

第3表

代表的化合物の物理

特性(相対的極性)

標準クロマトグラフィス

テムにより測定

TLCプレート:ベーカーSi-C18、粒径:
20μm、コーティング厚:20μm、溶媒
系:75%メタノール、25%0.01M KPO₄
緩衝液、pH 6.85

化合物	R _f
1. モノイミノジプロピオニ酸クロリンe ₆	0.76
2. モノイミノジ酢酸クロリンe ₆	0.81
3. モノ-N-メチル(L)グルタミルクロリンe ₆	0.73
4. モノ-N-メチル(D、L)アスパルチルクロ リンe ₆	0.73
5. モノ-N-メチル(L)セリニルクロリンe ₆	0.73
6. モノ-α-スルホ-β-アラニルクロリン e ₆	0.76
7. モノトランス-4-ヒドロキシ(L)プロリン クロリンe ₆	0.77

活性成分すなわち実施例1~20において調製したアミノ酸ポルフィリンアダクツを投与するための医薬製剤は次のようにして製造した:

実施例21

次の成分を下記の重量割合で配合し、錠剤を製造した。

蔗糖、米薬局方 80.3g

タビオカ澱粉 13.2g

ステアリン酸マグネシウム 4.4g

この基剤に、充分なアミノ酸ポルフィリンアダクツを配合し、それぞれ100mgの活性成分を含有する錠剤を製造した。

実施例22

次の各成分を含有する混合物を調製した。

(重量部)

リン酸カルシウム	17.6	40
リン酸二カルシウム	18.8	
三ケイ酸マグネシウム、米薬局方	5.2	
ラクトース、米薬局方	5.2	
いも澱粉	5.2	
ステアリン酸マグネシウムA	0.8	
ステアリン酸マグネシウムB	0.32	

第

4

表

化合物:	α-スルホ-β-アラニルクロリンe ₆									
1 グループN ₆	106	106	106	106	106	106	106	106	106	106
3 鼠N ₆	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

化合物： α -スルホ- β -アラニルクロリン e_6											
4 性	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄
5 鼠重量	30.2	28.4	26.2	29.2	29.9	28.4	30.1	29.6	30.1	30.7	
6 投与量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
7 方法	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv
8 時間	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
9 瞳瘻タイプ	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F
10 瞳瘻の位置	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚
11 光強度	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
12 光照射量	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0
13 波長	665	665	665	665	665	665	665	665	665	665	665
15 長さ 1	1.40	2.10	1.90	1.80	2.10	2.00	2.20	2.25	1.40	1.70	
16 幅 1	1.40	1.50	1.50	1.65	1.50	1.80	1.50	2.10	1.45	1.50	
17 深さ 1	0.80	0.90	0.85	0.90	0.95	0.90	0.80	1.10	1.00	1.00	
19 長さ 2	2.20	1.50	2.00	2.10	1.50	1.55	1.85	2.25	2.15	2.00	
20 幅 2	1.50	1.40	1.60	1.50	1.50	1.35	1.65	1.75	1.70	2.10	
21 深さ 2	1.00	0.95	1.00	1.05	1.10	1.05	1.00	1.30	1.10	1.20	
22 長さ 3	1.70	1.30	1.75	1.60	1.70	1.40	1.90	2.00	1.50	1.50	
23 幅 3	1.40	0.80	1.30	1.10	1.60	1.10	1.40	1.40	1.30	1.35	
24 深さ 3	1.30	0.30	0.85	1.10	1.20	1.10	1.00	1.30	1.00	0.90	
25 注	スキン エフェ クト	スキン エフェ クト	スキン エフェ クト	スキンエ フェクト							
	1.25	1.2	1.4	1.4	1.4	1.25	1.5	1.4	1.2	1.4	
	X1.25	X1.1	X1.4	X1.3	X1.4	X1.0	X1.6	X0.9	X1.1	X1.4	

第 5 表

化合物： モノ- N -メチル- D,L -アスパルチルクロリン e_6											
1 グループ N	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103	103
3 鼠 N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
4 性	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄
5 鼠重量	32.4	27.1	32.4	31.0	28.7	27.2	29.2	27.2	28.7	28.5	29.2
6 投与量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
7 方法	iv										
8 時間	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
9 瞳瘻タイプ	SMT-F										
10 瞳瘻の位置	右脚										
11 光強度	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
12 光照射量	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0
13 波長	665	665	665	665	665	665	665	665	665	665	665
15 長さ 1	1.50	1.20	1.30	1.50	1.50	1.20	1.30	1.60	1.30	1.50	1.40
16 幅 1	1.10	0.90	1.10	1.10	1.30	0.90	1.10	1.20	1.10	1.30	1.10
17 深さ 1	0.60	0.50	0.60	0.65	0.60	0.60	0.75	0.70	0.75	1.00	0.70
19 長さ 2	1.60	1.65	1.30	1.80	1.50	1.70	1.70	1.50	1.70	1.50	1.40
20 幅 2	1.30	1.20	1.30	1.40	1.15	1.00	1.30	1.40	1.50	1.30	1.40
21 深さ 2	0.70	0.75	0.80	0.90	0.80	1.20	0.90	0.95	0.80	1.00	1.00
22 長さ 3	1.65	1.10	1.30	1.40	0.70	1.70	1.30	1.20	1.20	1.40	1.30
23 幅 3	1.05	0.95	1.05	0.95	0.90	1.00	0.85	1.30	0.80	1.05	1.20
24 深さ 3	1.00	0.95	1.30	1.10	0.80	1.20	0.95	0.80	0.65	1.15	1.05

モノ-N-メチル-D,L-アスパルチルクロリンε ₆											
25 注	スキン エフェ クト	スキン エフェ クト	スキン エフェ クト	スキン エフェ クト	スキン エフェ クト	スキン エフェ クト	スキン エフェ クト	スキン エフェ クト	スキンエ フ	スキンエ フ	スキンエ フ
	0.95	1.2	1.1	1.05	0.95	1.3	1.0	1.2	0.9	1.3	1.2
	X1.0	X0.9	X1.2	X0.85	X0.6	X0.9	X1.2	X1.3	X0.9	X1.3	X1.2
第 6 表											
化合物: モノ-N-メチル-L-グルタミンクロリンε ₆											
1 グループNo.	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105	105
3 鼠No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
4 性	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄		
5 鼠重量	26.3	26.1	23.3	25.5	25.5	27.5	23.2	25.8	27.2		
6 投与量	100.0	100.0	100.0	100.00	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
7 方法	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv		
8 時間	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0		
9 痢瘍タイプ	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F		
10 痢瘍の位置	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚		
11 光強度	200.0	200.0	200.0	200.00	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0		
12 光照射量	300.0	300.0	300.0	300.00	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0		
13 波長	665	665	665	665	665	665	665	665	665		
15 長さ 1	2.00	1.70	1.70	1.70	2.00	2.20	2.20	1.60	0.00		
16 幅 1	1.40	1.40	1.70	1.60	1.60	1.70	1.70	1.75	0.00		
17 深さ 1	0.75	0.70	0.70	0.80	0.75	0.85	0.85	0.80	0.00		
19 長さ 2	2.00	2.10	2.10	1.80	2.00	2.20	2.30	2.40	0.00		
20 幅 2	1.40	1.50	1.65	1.80	1.65	1.60	1.80	1.70	0.00		
21 深さ 2	0.95	1.00	1.10	0.90	1.25	1.20	0.90	1.30	0.00		
22 長さ 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
23 幅 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
24 深さ 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
25 注	効果なし	効果なし	効果なし	皮膚に白色斑 点 1.5X1.7(*)	効果なし	効果なし	効果なし	1.9X1.3 皮膚に赤 斑点	効果なし	注射の翌 日死亡	

(*): エバンスブルー注射時に死亡

第 7 表

イミノジプロピオン酸クロリンε ₆											
1 グループNo.	107	107	107	107	107	107	107	107	107	107	107
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
3 鼠No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
4 性	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	
5 鼠重量	22.5	22.5	22.4	23.6	22.8	24.7	20.1	24.9	25.1	23.8	
6 投与量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
7 方法	iv										
8 時間	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	
9 痢瘍タイプ	SMT-F										
10 痢瘍の位置	右脚										
11 光強度	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	
12 光照射量	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	
13 波長	665	665	665	665	665	665	665	665	665	665	
15 長さ 1	2.50	2.10	1.80	2.10	2.20	1.60	1.75	2.40	1.70	2.70	

化合物:		イミノジプロピオニ酸クロリン ϵ_6									
16	幅 1	1.90	1.60	1.50	1.60	1.60	1.30	1.35	1.70	1.60	1.80
17	深さ 1	1.20	1.00	1.10	0.95	1.10	0.90	1.05	1.30	1.00	1.30
19	長さ 2	2.30	2.25	2.00	1.80	2.35	2.50	1.85	2.50	2.10	2.65
20	幅 2	1.90	1.60	1.40	1.35	1.40	1.40	1.75	1.80	1.60	1.80
21	深さ 2	1.20	1.30	1.00	1.00	1.15	1.25	1.15	1.35	1.10	1.30
22	長さ 3	1.15	0.60	0.00	0.65	0.00	0.00	0.75	0.60	1.10	1.00
23	幅 3	0.70	0.40	0.00	0.50	0.00	0.00	0.30	0.60	0.90	0.70
24	深さ 3	0.70	0.10	0.00	0.25	0.00	0.00	0.10	0.30	0.35	0.05
25	注	スキンエ フェク ト 0.9X0.7	スキンエ フェク トな し	効果な し	スキンエ フェク トな し	効果な し	効果な し	スキンエ フェク トな し	スキンエ フェク トな し	スキンエ フェク トな し	スキンエ フェク トな し

第 8 表

化合物:		イミノジ酢酸クロリン ϵ_6									
1	グループ No	104	104	104	104	104	104	104	104	104	104
3	鼠 No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4	性	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄
5	鼠重量	27.0	25.4	26.3	27.2	25.5	27.6	27.2	25.4	27.2	26.6
6	投与量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
7	方法	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv
8	時間	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
9	腫瘍タイプ	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F
10	腫瘍の位置	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚
11	光強度	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
12	光照射量	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0
13	波長	665	665	665	665	665	665	665	665	665	665
15	長さ 1	1.90	1.90	2.20	2.00	2.00	2.40	2.20	2.20	2.50	2.00
16	幅 1	1.30	1.30	1.50	2.00	1.40	2.00	1.90	2.00	2.10	2.00
17	深さ 1	0.80	0.85	0.90	0.90	0.80	1.00	0.90	0.95	1.10	0.90
19	長さ 2	1.80	1.90	2.00	2.30	2.20	2.60	2.30	2.20	2.70	2.00
20	幅 2	1.35	1.20	1.40	1.90	1.40	2.10	1.75	1.90	1.90	1.60
21	深さ 2	0.90	1.10	1.10	1.10	1.05	1.10	1.00	1.00	1.20	1.00
22	長さ 3	0.70	1.10	1.50	1.60	1.15	1.00	0.75	1.15	1.10	1.00
23	幅 3	0.75	1.10	0.70	1.40	1.00	1.00	0.85	1.20	0.90	0.95
24	深さ 3	0.20	0.40	0.60	0.60	0.65	0.50	0.30	0.60	0.60	0.50
25	注	スキンエ フェク ト 0.95X 0.85	スキンエ フェ クト 0.95X 1.3X 0.85X 1.0	スキンエ フェ クト 0.9X0.9 0.65X 0.85X 0.60	スキンエ フェ クト 0.9X0.9 0.85X 1.0	スキンエ フェ クト 0.9X0.9 0.35X 0.35	スキンエ フェ クト 0.9X0.9 0.35X 0.35	スキンエ フェ クト 0.9X0.9 0.35X 0.35	スキンエ フェ クト 0.9X0.9 0.9X0.85 0.9X0.9	スキンエ フェ クト 0.9X0.9 0.9X0.85 0.9X0.9	スキンエ フェ クト 0.9X0.9 0.9X0.85 0.9X0.9

第 9 表

化合物:		モノ-N-メチル-L-セリニルクロリン ϵ_6									
1	グループ No	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108
3	鼠 No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4	性	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄	雄
5	鼠重量	25.9	23.2	24.5	24.2	26.9	22.7	24.6	25.8	23.1	29.0
6	投与量	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

モノ-N-メチル-L-セリニルクロリン _{e₆}											
7 方法	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv	iv
8 時間	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
9 腫瘍タイプ	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F	SMT-F
10 腫瘍の位置	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚	右脚
11 光強度	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
12 光照射量	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0	300.0
13 波長	665	665	665	665	665	665	665	665	665	665	665
15 長さ 1	2.50	2.30	2.10	2.20	2.70	1.90	2.20	2.90	2.50	2.60	
16 幅 1	1.80	1.80	1.80	1.60	1.90	1.70	2.10	2.00	1.65	2.00	
17 深さ 1	1.10	1.30	1.00	1.00	1.20	1.00	1.30	1.40	1.30	1.30	
19 長さ 2	2.20	2.50	2.40	2.40	2.15	2.50	2.50	2.35	1.90	2.80	
20 幅 2	1.95	1.90	1.80	1.40	1.50	1.70	1.70	1.90	1.65	1.80	
21 深さ 2	1.15	1.35	1.50	1.35	1.00	1.20	1.30	1.40	1.25	1.30	
22 長さ 3	0.80	0.50	0.85	0.80	0.00	0.65	0.90	0.50	0.00	0.20	
23 幅 3	0.75	0.40	0.50	0.50	0.00	0.50	0.60	0.40	0.00	0.20	
24 深さ 3	0.20	0.20	1.50	0.30	0.00	0.40	0.40	0.25	0.00	0.10	
25 注	スキンエ フェクト なし	スキン エフェ クトな し	スキン エフェ クトな し	スキン エフェ クトな し	効果なし	スキンエ フェクト なし	スキンエ フェクト なし	スキンエ フェクト なし	スキンエ フェクト なし	スキンエ フェクト なし	スキンエ フェクト なし

第4-1表から第9-2表までに示したデータを要約して次の第10表に示す。なお、前記の表および後続の表において、各項目の概要は以下の通りである。

- 1 グループNo.: 試験動物のグループ番号
- 3 鼠 No.: 試験用鼠の番号
- 4 性 : 鼠の性別
- 5 鼠 重 量: 鼠の重量 (g)
- 6 投 与 量: 薬剤投与量 (mg/kg)
- 7 方 法: 薬剤の投与方法、iv.静脈注射
- 8 時 間: 投与から光線治療まで (hrs)
- 9 腫瘍タイプ: 腫瘍の種類
- 10 腫瘍の位置: 動物の体の腫瘍のある位置
- 11 光 強 度: 光線治療用光強度 (mW/cm²)
- 12 光照射量 : 光線の照射量 (J/cm²)
- 13 波 長: 治療用光線の波長 (nm)

- 15 長 さ 1: 投与日における腫瘍の長さ (cm)
- 16 幅 1: 投与日における腫瘍の幅 (cm)
- 17 深 さ 1: 投与日における腫瘍の深さ (cm)
- 19 長 さ 2: 殺傷日における腫瘍の長さ (cm)
- 20 幅 2: 殺傷日における腫瘍の幅 (cm)
- 21 深 さ 2: 殺傷日における腫瘍の深さ (cm)
- 22 長 さ 3: 殺傷日において腫瘍に効果が認められた部分の長さ (cm)
- 30 23 幅 3: 殺傷日において腫瘍に効果が認められた部分の幅 (cm)
- 24 深 さ 3: 殺傷日において腫瘍に効果が認められた部分の深さ (cm)
- 25 注 : 腫瘍を判定した結果に関する付記
なお、実施例23の実験結果を要約すると次の第10表の通りである。

第 10 表
鼠 の 腫 瘤 壊 死 の 結 果

薬剤投与量 (mg/%)	投与方法	照射迄 (hrs)	腫瘍のタイプ	光強度 (mW/ cm ²)	照射量 (J/ cm ²)	波長 (nm)	平均 (cm)	範囲	
モノ-N-メチル-D,L-アスパルチル クロリン _{e₆}	100	iv	24	SMT-F	200	300	665	11	1.000±0.193 0.65-1.30
イミノジ酢酸クロリ ン _{e₆}	100	iv	24	SMT-F	200	300	665	10	0.500±0.150 0.20-0.65
モノ-N-メチル-L- イグルタミルクロリ ン _{e₆}	100	iv	24	SMT-F	200	300	665	9	0.000±0.000 0.00-0.00
α-スルホ-β-ア ラニルクロリン _{e₆}	100	iv	24	SMT-F	200	300	665	10	1.010±0.291 0.30-1.30

薬剤投与量 (mg/kg)	投与方法	薬剤投与～照射迄 (hrs)	腫瘍のタイプ	光強度 (mW/cm ²)	照射量 (J/cm ²)	波長 (nm)	(n)	平均±s.d. (cm)	範囲 cm
イミノジプロピオン 酸クロリン _{e6}	100	iv	24	SMT-F	200	300	665	10	0.185±0.195 0.00-0.70
モノ-N-メチル-L- セリニルクロリ ン _{e6}	100	iv	24	SMT-F	200	300	665	10	0.220±0.102 0.00-0.40

前記第10表中、(n)は試験を行なった腫瘍の数である。

(\bar{x})は腫瘍組織の壊死部の深さの平均(cm)、すなわち、皮膚に隣接した腫瘍の壊死先端部から皮膚から最も離れた壊死端縁部までの距離である。

(s.d.)はの標準偏差である。

(範囲)は各群における壊死の深さ(cm)の範囲を示す。

実施例24

分子構造上の作用としてのポルフィリン蛍光性のスクリーニング

二十日鼠(DBA/2 Ha Ros-d+Ha)について、移植可能な腫瘍SMT-Fを使用し、一連の実験を行なった。腫瘍は鼠の大脳後部の筋肉内に移植した。10~14日経過した後、腫瘍が適当な大きさになったときに、2mg(0.5ml)のアミノ酸ポルフィリンアダクツを鼠の腹膜腔内に投与した。アミノ酸ポルフィリンアダクツの溶液は次のようにして調製した:

4mgのアミノ酸ポルフィリンを0.1Mの水酸化ナトリウムに溶解し、1Mの塩酸で生理的pHに調整した。

鼠は注射から24時間後に殺し、腫瘍をそのまま切開した。ポルフィリンの蛍光は一定強度の紫外線光源によって測定した。

以下の第11表は試験に供したポルフィリン誘導体を示す。

ポルフィリンの種類の後に、試験した腫瘍の全数を示す。次の欄は蛍光の%を示す。次の(A)欄は以下のようにして計算した:

腫瘍内のポルフィリンの蛍光は、一定強度の紫外線光源のもので、ひとりの測定者が目視によって評価した。その評点は、0、+1/2、1、2、3および4である。次に、これらの数値に、蛍光を発生している腫瘍の百分率を掛けた。例えば、(+1/2)(80%) + (+1)(10%) = 50とする。

殆どの場合、表のA欄の値は別途に行なった実験によって得られた値の平均値を表わしている。

しかし、蛍光の照度は腫瘍の大きさに依存しているので、その因子を補償するために、C欄に数値を示す。すなわち、各腫瘍に対するC欄の数値は、A欄の数値(cm)を腫瘍の平均直径で割った値である。

第11表

鼠の腫瘍の蛍光試験結果

化合物	腫瘍の数	腫瘍平均直径(cm)	蛍光発生率(%)	A	C
モノ-N-メチル-D,L-アスパルチルクロリン _{e6}	10	2.3	48	90	40
イミノジ酢酸クロリン _{e6}	5	1.6	19	16	40
モノ-N-メチル-L-グルタミルクロリン _{e6}	10	2.1	37	65	30
α -スルホ- β -アラニルクロリン _{e6}	5	1.8	18	14	8
イミノジプロピオニ酸クロリン _{e6}	5	1.7	17	21	13
モノ-N-メチル-L-セリニルクロリン _{e6}	10	1.6	21	24	15

注: 薬剤投与: 各化合物100mg/kg

腹膜腔内注射24時間後に試験

前記の実施例は本発明の要旨および範囲を説明するために記載したものである。これらの実施例により、他の実施態様も当業者らには明らかになるが、それらも本発明に包含されるものである。

従って、本発明の技術範囲は、頭書の特許請求の範囲によってのみ定められるものである。